



TITLE:

# 慢性透析患者における血中オステオカルシンの臨床的意義

AUTHOR(S):

西尾, 正一; 林, 真二; 吉原, 秀高; 小早川, 等

---

CITATION:

西尾, 正一 ...[et al]. 慢性透析患者における血中オステオカルシンの臨床的意義. 泌尿器科紀要 1989, 35(11): 1839-1845

ISSUE DATE:

1989-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116758>

RIGHT:

## 慢性透析患者における血中オステオカルシンの臨床的意義

生長会府中病院泌尿器科 (副院長: 西尾正一)

西尾 正一, 林 真二, 吉原 秀高, 小早川 等

## CLINICAL EVALUATION OF OSTEOCALCIN IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Shoichi NISHIO, Shinji HAYASHI, Hidetaka YOSHIHARA  
and Hitoshi KOBAYAGAWA

From the Department of Urology, Seichokai Fuchu Hospital

Serum level of osteocalcin was measured by radioimmunoassay in 52 patients with chronic renal failure and 92 control subjects. The patients were treated by usual hemodialysis over a 3-month period. The osteocalcin level of the patients was significantly higher than that of the control subjects, but the patients with diabetic nephropathy had a lower osteocalcin level than the patients with non-diabetic nephropathy. There was a significant correlation between serum osteocalcin level and alkaliphosphatase or PTH level. On the other hand, there was no relationship between serum osteocalcin level and various parameters such as bone mineral contents, and bone cortex volume measured by the microdensitometry method. Hemodialysis affected the serum osteocalcin level. The clinical value of osteocalcin as a parameter of bone formation in chronic hemodialysis patients was discussed.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1839-1845, 1989)

**Key words:** Hemodialysis, Osteocalcin, Parathyroid hormone, Alkaliphosphatase

## 緒 言

慢性腎不全患者の重要な合併症の1つに腎性骨異常症があり、透析療法が長期におよぶとともに骨病変も種々に変化するといわれている。しかし骨代謝の評価方法としては特異的なものに乏しく、従来より血中Ca, P, Al-P, PTH, 骨CT, および骨シンテグラムなどが行われている。今回、私どもは新しい骨代謝の評価手段と考えられているオステオカルシンを測定する機会がえられたので、これまでに測定した結果ならびに microdensitometry 法 (以下 MD 法と略す)<sup>1)</sup>よりえられた所見などの相関性について検討した。

## 対象および方法

## 1) 対象

対象とした症例は当院にて血液透析をうけている慢性腎不全患者52例でその内訳は Table 1 に示すとうり、男子20例、女子32例で平均年齢はそれぞれ55.4歳、53.6歳である。透析期間は最短3ヵ月、最長13年3ヵ月で平均透析期間は4年2ヵ月である。また比較対照群として明らかな腎機能障害および骨病変を有さ

ない入院患者92例 (男子28例、女子64例)を選んだ。これら対照群の平均年齢は62.2歳であった。

## 2) 方法

Fig. 1 はオステオカルシンの測定方法の概略を示す。測定原理は radioimmunoassay<sup>2)</sup> によるものでオステオカルシンの標準液は bovein よりえられたものを使用、また抗体は家兎由来のものを使用している。第2抗体の作製は山羊よりえられたものであり、Fig. 1 の下段に示す計算式にて放射活性 (%) を求め、次に標準曲線よりオステオカルシン濃度を読みとる。一方 MD 法による骨塩量等の測定は両手指骨と同時にアルミスケールを撮影し、非シャント側の中手骨中央部の density がアルミスケールのどの部位に等しいかを求め定量化している。Fig. 2 に MD 法による各パラメータを示す。

## 結 果

1) 透析群、対照群におけるオステオカルシン値の比較

Fig. 3 の対照群 (I 群)、糖尿病性腎症由来の腎不全透析群 (II 群) および糸球体腎炎由来の透析群

(III 群) と 3 群に分けた場合の各群間におけるオステオカルシン値を比較したものである。I 群に比して II 群のオステオカルシン値は明らかに高値を示している。しかし II 群に比して III 群は有意差をもって高い値を示しており ( $P<0.01$ ), III 群, II 群, I 群の順になっている。つぎに透析群を男・女に分けて透析歴の短い群 (3 年未満) と 3 年以上の長期群とでそれぞれ性別による影響を検討したところ Fig. 4 に示すごとく短期群では男・女間で何ら差が認められず, 長期群でも明らかな差は認めないが女子の方が高い値を示す症例が多い傾向にあった。

### 2) オステオカルシンと血中 ALP, アルミニウム (Al) および PTH との相関性

Fig. 5 は透析群全例についてオステオカルシン値と血中 PTH 値との関連性を見たものである。この 2 者間においては有意な正の相関関係が示された ( $r=0.73$ ,  $P<0.001$ )。また同じ透析群についてオステオカルシン値と血中 ALP 値との相関性についても検討したところ Fig. 6 に示すとうり, これら 2 者間においても有意な正の相関関係が示された ( $r=0.88$ ,  $P<0.001$ )。しかし血中 Al 値とオステオカルシン値との間にはとくに関連性は示されなかった (Fig. 7)。

### 3) オステオカルシン値と MD 法による各パラメータとの関連性

Fig. 8 は 18 例の透析患者について骨皮質量を表すとして MCI とオステオカルシン値との関連性を調べたものであるが, この 2 者間には明らかな相関関係は認められなかった。つぎに同じ症例について骨塩量 (bone mineral content) の指標とされている  $\Sigma GS/D$  とオステオカルシン値との関連性を検討したが, これら 2 者間においても特定の関連性は認められなかった (Fig. 9)。さらに MD 法よりえられ

た骨パターン (A 型から G, H, I 型に向うにしたがって骨萎縮が強くなる) とオステオカルシン値との関

Table 1. Background of the patients and control subjects

	男 性	女 性	合 計
例 数	20 (3)	32 (7)	52 (10)
対 年 令	39~71	29~72	29~72才
(平均)	(55.4)	(53.6)	(54.5才)
象	5か月	3か月	3か月
透析期間	~13年3か月	~11年	~13年3か月
群 (平均)	(4年3か月)	(4年1か月)	(4年2か月)
対 例 数	28	64	92
対 照 群 平均年令	61.2	63.5	62.2

\* ( ) : 糖尿病性腎症

OC Standard 液 (各 50  $\mu$ l)

NSB, 0.25, 12.5, 62.5, 3.12, 1.56, 0.78  $\mu$ g

↓

検体 (血清) 50  $\mu$ l づつ注入

↓

OC 抗体液 200  $\mu$ l づつ注入 (NSBは除く)

↓

$^{125}$ I OC 液 200  $\mu$ l づつ注入, 混和

↓

2~8℃で 16~24 Hrs インキュベート

↓

第 2 抗体液 500  $\mu$ l づつ分注, 混和

↓

2~8℃で 2 Hrs インキュベート

↓

2~8℃, 760g 遠心分離

↓

supp

ppt

放射活性カウント (cpm)

$$B/Bo\% = \frac{\text{ppt (cpm)} - \text{NSB (cpm)}}{0 \text{ ng/ml OC stand (cpm)} - \text{NSB (cpm)}} \times 100$$

Fig. 1. Method of the measurement of osteocalcin

第二中手骨の縦軸に対する中点をマニュアルで求めて, デンシトメトリーを行なう。

測定パラメーター

(1)  $MCI = \left( \frac{d_1 + d_2}{D} \right)$

(2)  $d$

(3)  $\Delta GS_{min}$

(4)  $\Delta GS_{max} (= 1/2 (\Delta GS_1 + \Delta GS_2))$

(5)  $E (= \Delta GS_{min} / \Delta GS_{max})$

(6)  $\Sigma GS/D$

$\Delta GS$ : 図の斜線部の面積

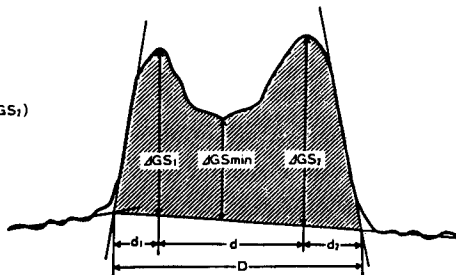


Fig. 2. Parameters of MD method

連性について検討した。その結果, Fig. 10 に示すようにこれらの間には明らかな相関関係は認められな

ったが, 骨パターンがA型→I型へと右方へ進行すると共にオステオカルシン値は低下する傾向がうかがわれた。

#### 4) オステオカルシン値におよぼす透析歴の影響

透析歴の長短により骨病変は種々に変化するといわれており, 今回の対象症例全例についてオステオカルシン値と透析期間との関連性を検討した。その結果, Fig. 11 にみられると通り糖尿病性腎不全例は透析歴に関係なくオステオカルシン値は低い傾向にあったが, 慢性糸球体腎炎由来の腎不全全例では透析歴の長い症例ほどオステオカルシン値は高くなる傾向が示された。また, 2～3年目および7～8年目の症例でとく

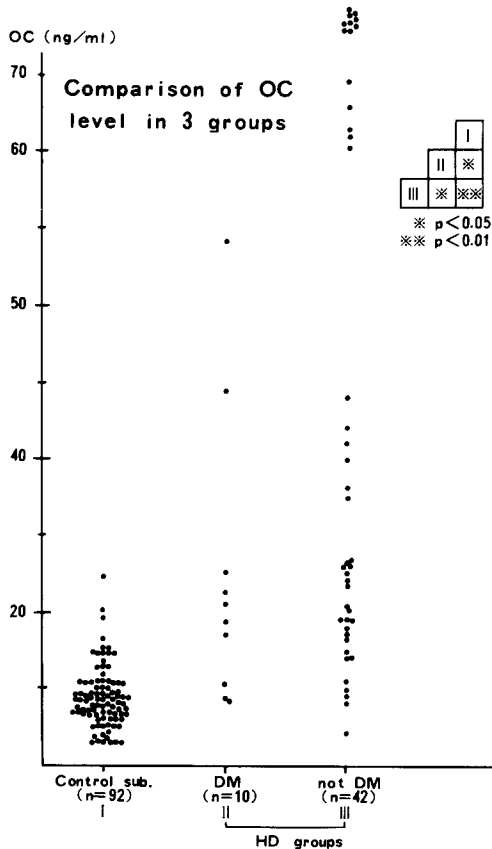


Fig. 3. Comparison of osteocalcin level in three groups

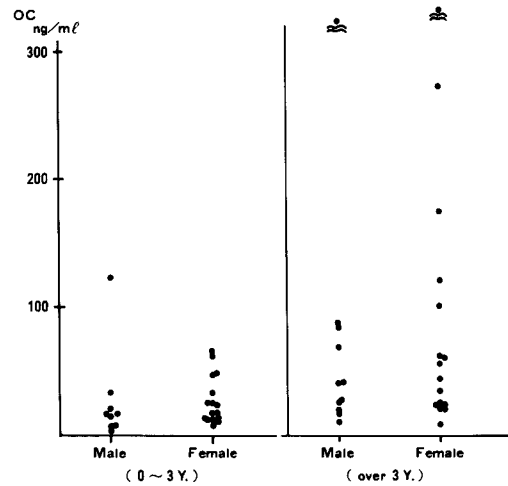


Fig. 4. Comparison of osteocalcin level between male and female patients

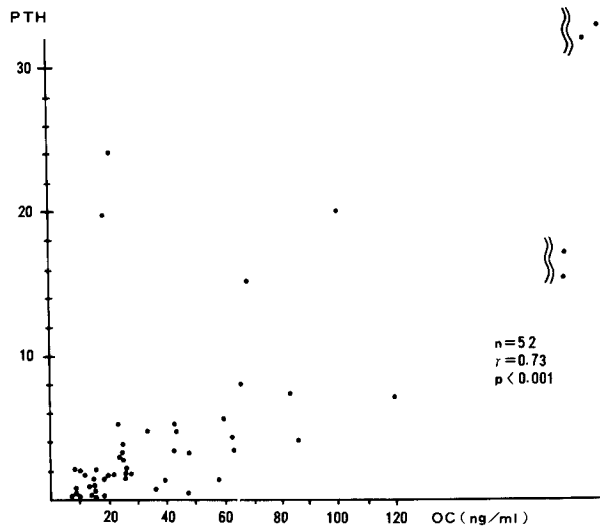


Fig. 5. Correlation between PTH value and osteocalcin level

に高値を示す症例が多くみられた。一方、透析歴に関係なく低いオステオカルシン値を示す糖尿病性腎不全例の骨生検を行ったところ Fig. 12 にみられるとうり（腸骨稜生検の脱灰組織所見では）右側はオステオカルシン 17.3 mg/ml の症例、左側は 58.1 mg/ml の症例で左側の方が明らかに bony trabecule は太く、骨量の多い所見が示されている。しかし糖尿病性腎不全例の多くは右側の所見に類似する傾向が示された。

### 考 察

透析患者の骨病変の評価はいろんな手段を用いて行われているが、確実な診断は生検所見に勝るものはない。しかし透析患者に対して骨生検を繰り返して行うことはきわめて困難であり、多くの場合は非観血的な

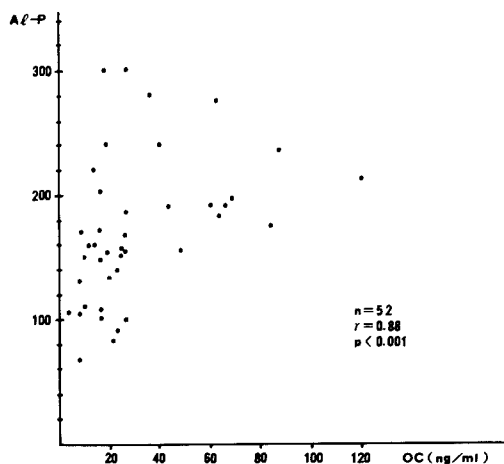


Fig. 6. Correlation between Al-P value and osteocalcin level

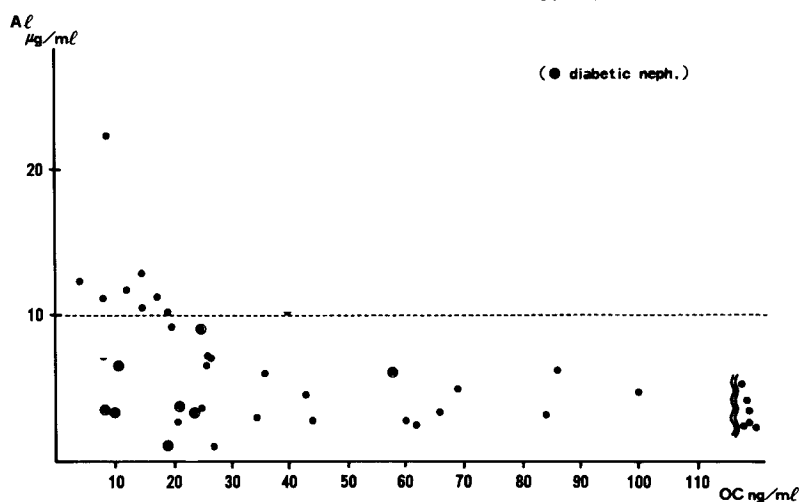


Fig. 7. Correlation between serum aluminium level and osteocalcin level

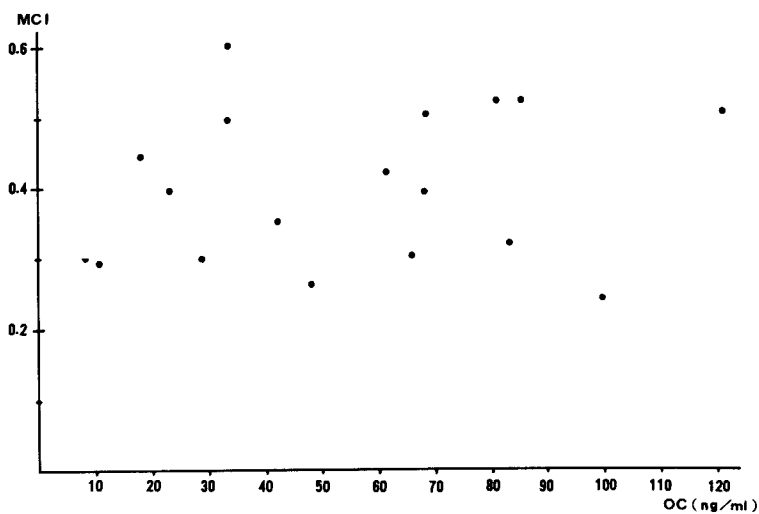
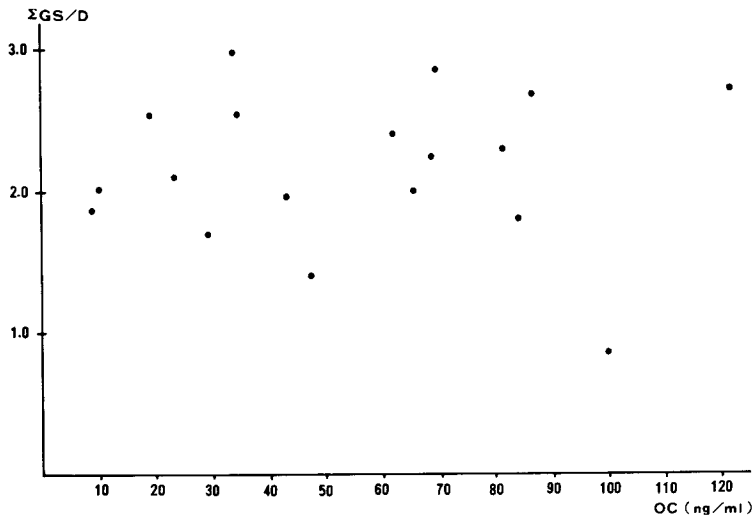


Fig. 8. Correlation between MCI value and osteocalcin level

Fig. 9. Correlation between  $\Sigma$ GS/D and osteocalcin level

方法、とくに生化学的指標の変動や数種のパラメータを組み合わせることに行われている。近年、骨代謝とくに bone formation に際して特異的に反応するとされているオステオカルシン (bone Gla-protein, BGP) の測定法 (radioimmunoassay) が確立され、臨床的にも応用されつつある。そこで私どもも従来の骨代謝の評価法に加えてオステオカルシンを同時に測定し、透析患者の骨病変のマーカーとしてのオステオカルシンの測定意義を検討した。まず、対照群に比して透析群のオステオカルシン値は著明に上昇していたが、この点に関しては従来より報告されているとおり<sup>3,4,5)</sup>。オステオカルシンは主として腎から排泄されるため腎機能障害が高度になるほどその血中濃度は上昇し、かつ透析に由来する腎性骨異常栄養症のため透析期間が長期におよぶにつれて上昇する可能性が示されている。本研究でも透析歴2～3年目と7～8年目の症例でオステオカルシンが異常に高い症例が認められている。透析歴2～3年目に上昇する要因としてビタミンD製剤の投与効果が考えられる。またその後の7～8年目の上昇要因としてはいわゆる腎性骨異常栄養症の病変に由来する可能性が示されたものと考えている。以上のことはオステオカルシンと Al-P および PTH との間にそれぞれ相関関係が示された点より評価に耐えるものと考えられる。しかしながら透析歴とオステオカルシン値との間には何ら相関関係がないとする報告もある。この点に関してはさらに長期間の観察を要すると考える。一方、MD 法による骨皮質量 (MCI)・骨塩量 ( $\Sigma$ GS/D) とオステオカルシン

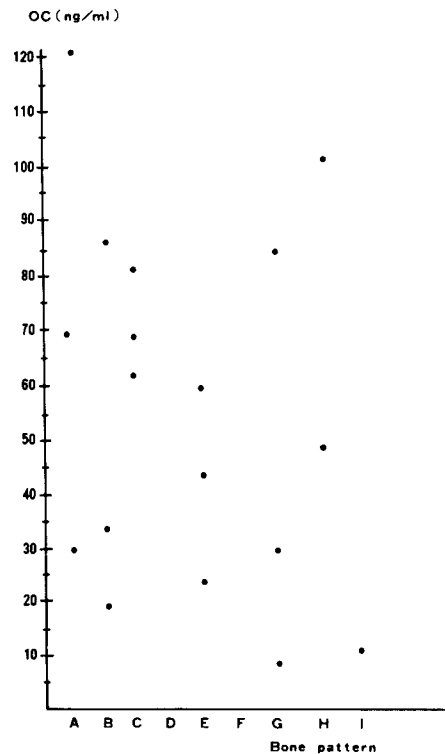


Fig. 10. Comparison of bone pattern by MD method and osteocalcin level

との関連性については本研究結果では明らかな相関性は認められなかった。すなわち、オステオカルシンは骨代謝（とくに骨形成）の指標にはなりえるものの骨

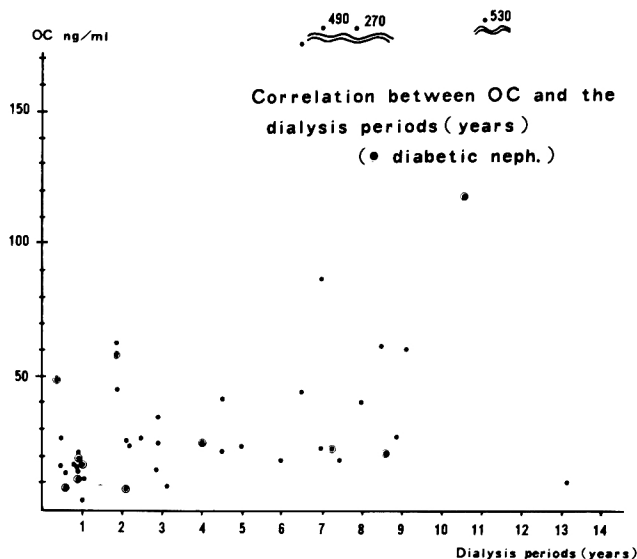


Fig. 11. Correlation between osteocalcin level and the dialysis period

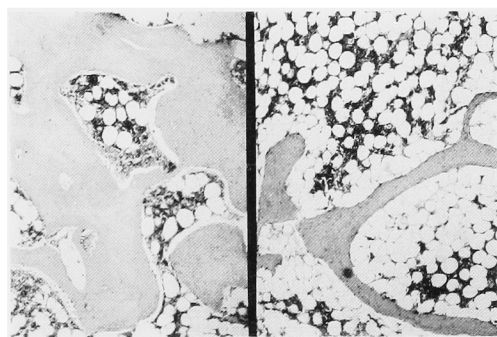


Fig. 12. Pathological finding of bone biopsy

量を表す指標としては不適格であると考えられる。同様な結果は大塚らも報告しているが<sup>5)</sup>、一方、オステオカルシンと MCI,  $\Sigma$ GS/D との間に負の相関関係を示す報告もあり<sup>4)</sup>、骨の定量的変化のマーカーになりえりとする意見もある<sup>6)</sup>。今後は私どもも骨生検所見との関連性において以上の点をさらに詳細に検索していきたい。さらに透析期間は関係なく糖尿病性腎不全例の多くは低いオステオカルシン濃度を示していた。これら症例の骨生検所見は腎性骨栄養症でみられる線維性骨炎の所見とはかなり異なったものであり、骨の turn over はきわめて低い状態を示していた。したがって糖尿病由来の症例の場合はオステオカルシンの臨床応用に際して細心の注意を要するものと思われる。

## 結 語

1) 透析患者52例, 対照症例92例に対して血中オステオカルシンを測定したところ, 対照群に比して透析患者のオステオカルシンは著明に高値を示し, また PTH や Al-P との間に相関関係が示された。

2) 透析歴2～3年目および7～8年目に著明に上昇する症例がみられオステオカルシンは骨の turn over の指標として応用されえる可能性が示された。

3) しかし, MD 法による骨量とオステオカルシンとの間には相関性は示されず, オステオカルシンは骨の定量的変化の指標としては不適格と考えられた。

4) 糖尿病性腎不全例におけるオステオカルシンの臨床応用には慎重であるべきと考えている。

## 文 献

- 1) 井上哲郎, 串田一博, 山下源太郎: 手部X線像による方法. 骨代謝 14: 91-104, 1981
- 2) Price PA, and Nishimoto SK Radioimmunoassay for the vitamin-Kdependent protein of bone and its discovery in plasma. Proc Natl Aca Sci USA 77: 2234-2238, 1980
- 3) 海上 寛, 菊田 豊, 小山とみ子, 遠藤愛子: 血液透析患者における血中オステオカルシン. 透析会誌 20: 465-469, 1987
- 4) 青木 正, 馬淵非砂夫, 中橋瀬光: 慢性透析患者における血中 bone Gla protein および hydroxyproline の検討. 透析会誌 22: 49-54, 1989
- 5) 大塚和子, 小出 輝, 森内幸子, 堤 ちはる: 血液透析患者における血清骨  $\gamma$ -カルボキシングルタ

ミン酸含有蛋白質 (BGP) の臨床的研究. 透析  
会誌 22: 55-60, 1989

ンと臨床 33: 39-44, 1985

(1989年3月15日受付)

6) 米田正弘, 富田明夫: オステオカルシン, ホルモ